

**TEHOHOITOPOTILAIEN LASKIMOTUKOSTEN  
ESTO PIENIMOLEKYYLISELLÄ HEPARIINILLA:  
ENOKSAPARIININ JA TINTSAPARIININ  
VAIKUTUKSET VERIHIUTALEIDEN MÄÄRÄÄN**

Anna-Sofia Manninen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö  
Elokuu 2017

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö

MANNINEN ANNA-SOFIA: TEHOHOITOPOTILAIDEN LASKIMOTUKOSTEN ESTO  
PIENIMOLEKYYLISELLÄ HEPARIINILLA: ENOKSAPARIININ JA TINTSAPARIININ  
VAIKUTUKSET VERIHIUTALEIDEN MÄÄRÄÄN

Kirjallinen työ, 28 s.  
Ohjaajat: Anne Kuitunen, Annukka Vahtera

Elokuu 2017

Avainsanat: teho-osasto, tehohoito, tukosesto, pienimolekyylinen hepariini,  
enoksapariini, tintsapariini, trombosytopenia, verihiutale

---

Tässä työssä selvitettiin pienimolekyyllisellä hepariinilla toteutettavan laskimotukosten eston vaikutuksia aikuisten tehohoitopotilaiden verihiutaleiden määrään. Tutkimuksessa verrattiin kahta yleisesti käytettyä lääkeainetta, enoksapariinia ja tintsapariinia.

Aineistona olivat Tampereen yliopistollisen keskussairaalan teho-osastolla hoidetut potilaat, joille annettiin jompaa kumpaa tutkittavaa pienimolekyyllistä hepariinia. Vuonna 2011 tukosestoon käytettiin enoksapariinia ja kaikkien enoksapariinia saaneiden potilaiden (n = 791) tiedot kerättiin tutkimusta varten. Tintsapariinia tukosestoon saaneiden potilaiden (n = 592) tiedot kerättiin vuodelta 2015, jolloin tukosesto toteutettiin tintsapariinilla. Aineistosta suljettiin pois alle 18-vuotiaat ja potilaat, joilla pienimolekyylinen hepariini oli käytössä hoitoannoksella. Mukaan otettiin siten 719 potilasta, joilla tukosesto toteutettiin enoksapariinilla ja 550 potilasta, jotka saivat tähän tarkoitukseen tintsapariinia. Hypoteesina oli, että tintsapariini aiheuttaisi voimakkaamman verihiutaleiden määrän laskun, sillä se muistuttaa farmakologisilta ominaisuuksiltaan enemmän fraktioimatonta hepariinia kuin enoksapariini.

Tutkimuksessa havaittiin, että tintsapariinin ja enoksapariinin välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa vaikutuksissa verihiutaleiden määrään. Tintsapariinin ei todettu aiheuttavan enoksapariinia suurempaa verihiutaleiden määrän laskua hoitopäivien 7–20 aikana. Vähintään 40 % laskulle verihiutaleiden määrässä altistivat diureetit, penisilliini tai vankomysiini, fraktioimaton hepariini, muut antibiootit, dialyysi, maksan toimintahäiriöt ja hematologiset sairaudet. Vähintään 40 % lasku verihiutaleiden määrässä altisti potilaat erilaisille komplikaatioille, kuten verenvuodoille ja pidentyneille hoitajaksoille, ja lisäsi verituotteiden tarvetta ja kuolleisuutta.

Tämän tutkimuksen johtopäätöksenä on, että tintsapariini on verihiutalevaikutuksiltaan yhtä turvallinen kuin enoksapariini.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti.

# SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	1
1.1	Laskimotukokset kriittisesti sairailta potilailla .....	1
1.2	Laskimotukosten esto pienimolekyylisellä hepariinilla .....	1
1.3	Trombosytopenia tehohoitopotilailla .....	2
1.4	Tutkimuksen tavoite ja tutkimushypoteesi .....	3
2	AINEISTO JA MENETELMÄT .....	5
2.1	Kirjallisuuskatsaus.....	5
2.1.1	Julkaisujen valinta .....	5
2.1.2	Hakustrategia .....	6
2.2	Tietojen keräys ja tilastoanalyysi .....	7
3	TULOKSET .....	10
3.1	Potilaiden perusominaisuudet vertailtavissa lääkeryhmissä .....	10
3.2	Enoksapariinin ja tintsapariinin vaikutukset verihutaleisiin .....	13
3.3	Muut verihutaleiden määrään vaikuttavat tekijät .....	18
3.4	Komplikaatiot.....	20
4	POHDINTA.....	24
	LÄHTEET .....	

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Laskimotukokset kriittisesti sairailta potilailla

Kriittisesti sairailta potilailla syvät laskimotukokset ovat yleisiä komplikaatioita, ilmaantuvuus on aiemmissa tutkimuksissa vaihdellut potilasjoukosta ja toteutuneesta tukosestosta riippuen noin 5 %:sta jopa 100 %:iin asti (1–5). Tehohoitopotilailla on erityisen suuri riski syviin laskimotukoksiin immobilisaation, sedaation, erilaisten invasiivisten toimenpiteiden tarpeen ja sairauden vakavuuden vuoksi (esimerkiksi sepsis) (1). Riskiä lisäävät myös muun muassa aiempi laskimotukos itsellä tai sukulaisella, anestesiaa vaativa leikkaus tehohoitajaksolla, keskuslaskimokatetrin käyttö tai verihiihtalesiirrot ja kohonneet APACHE II -pisteet, joilla voidaan arvioida sairauden vakavuutta pisteyttämällä potilas iän, kroonisten sairauksien ja 12 fysiologisen muuttujan, kuten ruumiinlämmön, sykkeen ja hengitystiheyden mukaan (1, 2, 5, 6). Esimerkiksi vakavasta traumasta toipuvilla on yli 50 %:n riski saada syvä laskimotukos ilman oikeanlaista tukosestoa, ja keuhkoembolia on näillä potilailla kolmanneksi yleisin kuolinsyy (1). Syvät laskimotukokset ovat yhteydessä muun muassa pidentyneeseen sairaalajaksoon ja lisääntyneeseen hengityslaittehoidon tarpeeseen (2, 3).

## 1.2 Laskimotukosten esto pienimolekyylisellä hepariinilla

Fraktioimattomalla hepariinilla tai pienimolekyylisellä hepariinilla toteutettu tukosesto vähentää syviä laskimotukoksia ja keuhkoembolioita (7, 8). Kriittisesti sairailta potilailla laskimotukosten esto on siten tärkeä osa hoitoa. Vuonna 1999 julkaistussa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariini vähensi merkittävästi sekä syviä laskimotukoksia että keuhkoembolioita lumelääkkeeseen

verrattuna, mutta ei kuitenkaan lisännyt verenvuotokomplikaatioita (8). Myös daltepariinista on tehty vastaavan tyyppinen satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, jossa daltepariini vähensi tromboembolisten komplikaatioiden määrää merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna ilman vuotoriskin suurta nousua (9). Aikaisempien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että pienimolekyyliset hepariinit ovat laskimotukosten ehkäisyssä vähintään yhtä tehokkaita kuin fraktioimaton hepariini (10, 11). Pienimolekyylisten hepariinien on kuitenkin joissain tutkimuksissa todettu ehkäisevän paremmin keuhkoembolioita ja aiheuttavan vähemmän pieniä verenvuotoja kuin fraktioimattoman hepariinin (10–12). Tukosten estoon käytetyn fraktioimattoman hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin ja merkittävien verenvuotojen välillä yhteyttä ei sen sijaan näyttäisi olevan (10, 12, 13).

### **1.3 Trombosytopenia tehohoitopotilailla**

Fraktioimattoman hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin käyttö voi laskea potilaan verihiutaleiden määrää. Daltepariinin ja fraktioimattoman hepariinin välisessä vertailussa havaittiin vähemmän hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa (HIT) potilailla, jotka saivat daltepariinia, kuin niillä, jotka saivat fraktioimatonta hepariinia (10, 14). HIT:aan liittyvien vasta-ainetasojen on todettu olevan korkeampia fraktioimatonta hepariinia saaneilla potilailla (14). HIT on harvinainen komplikaatio, jonka yleisyys kriittisesti sairaiden potilaiden joukossa on eri tutkimuksissa ollut noin 0,39–1,8 % luokkaa (14–19, 22). Kyseessä on vakava komplikaatio, jonka aiheuttaja on hepariini tai sen johdos (15, 16). HIT lisää sairaalajakson pituutta, tromboembolisten komplikaatioiden määrää, vuotokomplikaatioita ja verituotteiden tarvetta (16–21). Joidenkin tutkimusten mukaan myös kuolleisuus sairaalahoidon aikana on näillä potilailla korkeampi (17, 18), mutta osassa tutkimuksista tällaista eroa ei ole havaittu (16, 19). HIT:aa tulee epäillä, jos verihiutaleiden määrä laskee yli 50 % potilaalla, jota hoidetaan hepariinivalmisteella, eikä muuta syytä ole tiedossa (21). Yleensä hepariinihoidon aloituksesta on kulunut 5–10 vuorokautta kun HIT:aan liittyvä verihiutaleiden määrän lasku ilmenee (18, 19, 21–23). Diagnostiikassa kliininen kuva on oleellinen ja apuna käytetään 4T-pisteytystä (trombosytopenia, trombosytopenian ajallinen kehitys, tromboosi tai muu seuraus, trombosytopenian

mahdollinen syy) (24, 25). HIT:an on todettu olevan todennäköisempi niillä potilailla, joilla käytetään fraktioimatonta hepariinia pienimolekyyllisen hepariinin sijaan (14, 26). Pienimolekyyllistä hepariinia käytettäessä riski saada keskivaikea ( $50\text{--}99 \times 10^9/\text{l}$ ) trombositopenia vaikuttaisi olevan pienempi verrattuna tukoseston fraktioimattomalla hepariinilla (27).

Trombositopenia on tehohoitopotilailla varsin yleinen komplikaatio, joka hankaloittaa potilaan hoitoa ja huonontaa ennustetta. Tutkimuksissa esiintyvyys on vaihdellut 8,3–67,6 % välillä ja ilmaantuvuus puolestaan 13,0–44,1 % välillä. (27–31)

Trombositopenian riskitekijöitä ovat muun muassa ikä, elinten toimintahäiriöt, sepsis, naissukupuoli ja korkeat APACHE II –pisteet (27–32), joskaan lievä ( $100\text{--}149 \times 10^9/\text{L}$ ) trombositopenia ei ilmeisesti ole yhteydessä näihin tekijöihin (27).

Trombositopenia pidentää tehohoitajaksoja, lisää verenvuotoja ja verituotteiden tarvetta sekä kuolleisuutta (13, 27–30, 32–35). Eräässä tutkimuksessa havaittiin, että erityisesti verihiutale määrän muutokset olivat yhteydessä huonoon ennusteeseen. Yli 30 % lasku verihiutaleiden määrässä ennusti lisääntyneitä kuolleisuutta, vaikka määrä ei laskenutkaan normaalirajojen alle. (33) Trombositopeniasta aiheutuvan verenvuotoriskin vuoksi toimenpiteiden teko ja tukoseston toteutus saattavat hankaloitua (32). Verenvuodot puolestaan lisäävät muun muassa verituotteiden tarvetta ja kuolleisuutta (13, 34). Verihiutalesiirtojen käyttö vuotojen ehkäisyyn esimerkiksi toimenpiteitä edeltävästi on suhteellisen yleistä, joskaan selkeää näyttöä profylaktisten siirtojen tehosta ei ole (29, 35, 36, 37). Verihiutalesiirrot saattavat kuitenkin aiheuttaa komplikaatioita, kuten allergisia reaktioita, kuumereaktioita ja vakavimmillaan siirtoon liittyvän akuutin keuhkovaurion (37).

## **1.4 Tutkimuksen tavoite ja tutkimushypoteesi**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tarkastella pienimolekyyllisellä hepariinilla tehtävän laskimotukosten eston vaikutusta aikuisten tehohoitopotilaiden verihiutale määrään. Tutkimuksessa keskitytään vertaamaan kahden yleisesti käytössä olevan pienimolekyyllisen hepariinin, enoksapariinin (Klexane®) ja

tintsapariinin (Innohep®), vaikutuksia verihiutaleiden määrään, trombositopenian ilmenemiseen ja trombositopeniasta aiheutuviin komplikaatioihin. Tintsapariinista on hyvin vähän tutkimustietoa tähän aihepiiriin liittyen. Tintsapariini muistuttaa rakenteeltaan fraktioimatonta hepariinia enemmän kuin enoksapariini, joten myös sen ominaisuudet voisivat olla enemmän fraktioimattoman hepariinin kaltaisia kuin enoksapariinilla (38). Selvityksen hypoteesi on se, että tehohoitopotilailla, jotka ovat saaneet laskimotukosten estoon tintsapariinia, verihiutaletasot ovat matalammat kuin enoksapariinia käytettäessä.

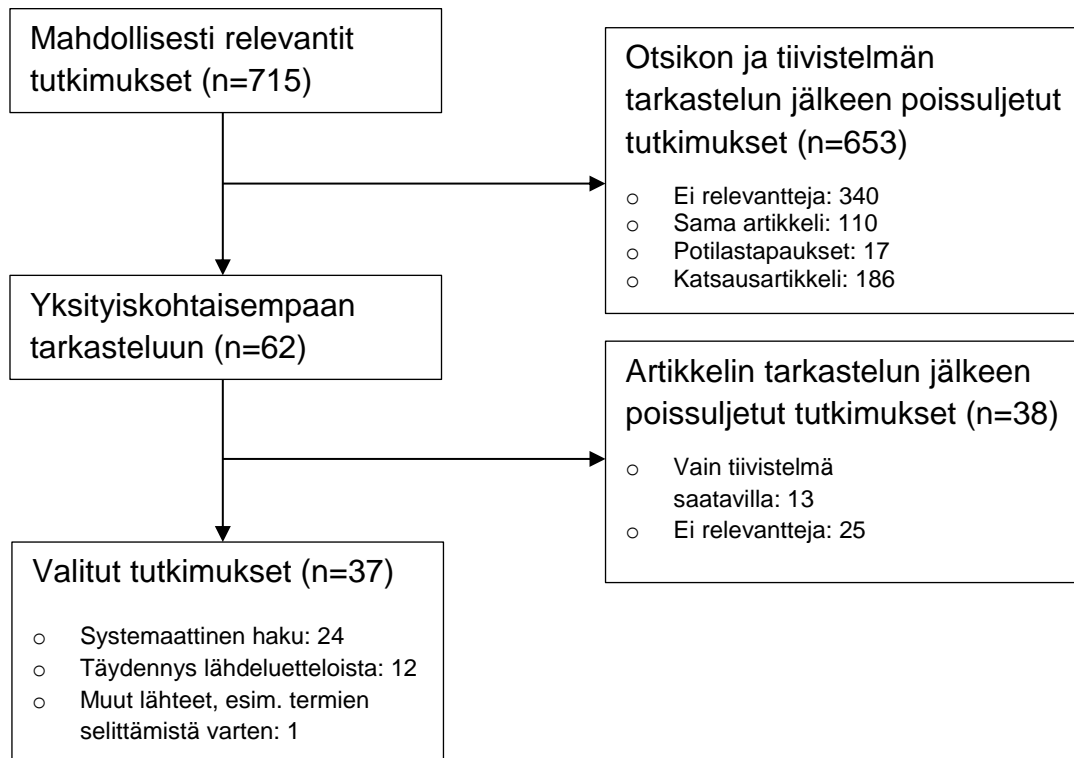
## 2 AINEISTO JA MENETELMÄT

### 2.1 Kirjallisuuskatsaus

#### 2.1.1 Julkaisujen valinta

Aiheeseen liittyvistä tutkimuksista valittiin sellaisia, joissa tutkittava potilasjoukko koostui 18 vuotta täyttäneistä henkilöistä. Valittujen tutkimusten tuli käsitellä tehohoidossa olevia tai muuten kriittisesti sairaita potilaita. Kirjallisuuskatsauksesta jätettiin pois esimerkiksi potilastapausselostukset niiden pienen otoskoon vuoksi ja muut kirjallisuuskatsaukset, sillä katsausta varten mukaan hyväksyttiin vain alkuperäistutkimuksia. Hoitosuositusartikkelit hyväksyttiin kuitenkin mukaan katsaukseen. Hakutuloksia täydennettiin tutkimusten lähdeluetteloista löytyneillä aiheeseen sopivilla artikkeleilla.

**Kaavio 1.** Tutkimusten valinta.





## 2.1.2 Hakustrategia

Aineistoa tutkimusta varten etsittiin MEDLINE-tietokannasta. Haku tehtiin syksyllä 2016 syyskuun, lokakuun ja marraskuun aikana. Kaikki kielet, päivämäärät ja tutkimustyyppit sisällytettiin hakuun. MEDLINE-haussa tutkimuksia etsittiin seuraavilla hakusanoilla: Critical Care, Intensive Care Units, Critical illness, Intensive Care, Heparin, Heparin; Low-molecular-weight, LMWH, Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin, Tinzaparin, Venous Thrombosis/pc [Prevention & Control], Thromboprophylaxis, Thrombocytopenia, Thrombocytopen\*, Platelet Count, Blood Platelets, Thrombocytes, Platelet Transfusion, Blood Transfusion, Bleeding, Hemorrhage, Treatment Outcome, HIT, Venous Thrombosis. Näistä hakusanoista tehtiin erilaisia yhdistelmiä. Hakupolku on esitetty alla olevassa taulukossa 1.

**Taulukko 1.** Tutkimusten hakuun käytetty hakupolku.

1. Critical Care/	17. Nadroparin/	33. 5 and 26 and 31
2. intensive care.mp.	18. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	34. 5 and 21 and 31
3. Critical Illness/	19. 5 and 11 and 18	35. Hemorrhage/
4. Intensive Care Units/	20. Venous Thrombosis/pc [Prevention & Control]	36. bleeding.mp.
5. 1 or 2 or 3 or 4	21. hit.mp.	37. complications.mp.
6. Blood Platelets/	22. Platelet Transfusion/	38. Treatment Outcome/
7. Platelet Count/	23. Blood Transfusion/	39. 22 or 23 or 35 or 36 or 37 or 38
8. Thrombocytopenia/	24. 22 or 23	40. 5 and 11 and 39
9. thrombocytes.mp.	25. thromboprophylaxis.mp.	41. 31 and 40
10. thrombocytopen*.mp.	26. 20 or 25	42. 35 or 36
11. 6 or 7 or 8 or 9 or 10	27. 5 and 18 and 26	43. 5 and 11 and 42
12. Heparin, Low-Molecular-Weight/	28. 5 and 11 and 24	44. 24 or 42
13. lmwh.mp.	29. 18 and 21	45. 5 and 11 and 44
14. Enoxaparin/	30. Heparin/	46. 22 or 23 or 35 or 36 or 38
15. tinzaparin.mp.	31. 18 or 30	47. 5 and 11 and 31 and 46
16. Dalteparin/	32. 5 and 11 and 31	

## 2.2 Tietojen keräys ja tilastoanalyysi

Tutkimusta varten tehohoitopotilaiden tietoja kerättiin teho-osaston tietojärjestelmästä (Clinisoft) tehohoitajakson ajalta ja sairauskertomusjärjestelmästä (Uranus) sekä laboratoriotulosteista tehohoidon jälkeiseltä sairaalajaksolta. Potilastiedoista tutkimusta varten kerättiin verihiutalemäärät ja CRP-arvot (C-reaktiivinen proteiini, jonka määrä kasvaa tulehdusten ja kudonsvaurioiden yhteydessä) (39), pitkäaikaissairaudet, käytössä olleet antibiootit ja muut lääkitykset, mahdolliset verenvuodot ja muut komplikaatiot sekä niistä aiheutuneet toimenpiteet, kuten verihiutale- ja punasolusiirrot tai jääplasman tarve.

Tutkimuksessa tarkasteltiin teho-osastolla hoidettujen potilaiden tietoja kahdelta eri vuodelta. Enoksapariinia tukosestoon saaneiden tehohoitopotilaiden tiedot kerättiin vuodelta 2011, jolloin laskimotukosten esto toteutettiin pääosin enoksapariinilla. Clinisoftista haettiin potilaat, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen enoksapariinia kyseisenä vuonna. Tästä joukosta valittiin ne, joiden enoksapariiniannos oli tukosestossa käytetty 20–80 mg/vrk yhtenä tai kahtena annoksena. Käytännön kliinisessä työssä laskimotukosten estoon käytetään toisinaan tavanomaista suurempaa annosta enoksapariinia, joten tämän vuoksi tukoseston annosylärajaksi on valittu 80 mg/vrk. Tintsapariinin osuutta varten kerättiin tiedot vuodelta 2015, jolloin laskimotukosten esto toteutettiin tintsapariinilla. Clinisoftista haettiin ne tehohoitopotilaat, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen tintsapariinia. Tästä joukosta valittiin ne, joiden tintsapariiniannos oli tukosestoon käytetty 1250–4500 IU/vrk yhtenä tai kahtena annoksena tai jatkuvana infuusiona.

Potilaista kerättiin perustietoina henkilötiedot, ikä, sukupuoli ja pitkäaikaissairaudet. Tulovaiheen SAPS II-, APACHE II- ja SOFA-pisteet kirjattiin jokaiselle potilaalle. SAPS II -pisteytys pyrkii arvioimaan potilaan sairauden vakavuutta ja kuolemanriskiä. Pisteet muodostuvat iästä, tulosityyppistä, kroonisista sairauksista ja 12 fysiologisesta muuttujasta, jotka eroavat hieman APACHE II -pisteytyksen

vastaavista. (40) SOFA-pisteytys puolestaan kuvaa elinten toimintahäiriöitä ja elinvaurioita kriittisesti sairailta, ja pisteitä annetaan eri tekijöiden perusteella hengityselimistön, hyytymisjärjestelmän, maksan, munuaisten, keskushermoston ja sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan liittyen (41).

Tulodiagnoosi haettiin sairauskertomuksista, ja tulokset luokiteltiin kardiovaskulaarisiin, respiratorisiin, neurologisiin, ruuansulatuskanavaan liittyviin, munuaisiin liittyviin, traumaperäisiin, infektiosta aiheutuviin, metabolisiin ja muihin syihin. Muihin syihin luettiin esimerkiksi elektiivisen leikkauksen jälkeen postoperatiiviseen hoitoon tulleet potilaat. Lisäksi potilaat luokiteltiin kirurgisiksi tai ei-kirurgisiksi potilaiksi sen mukaan, oliko potilas tehohoitoa edeltävästi ollut kirurgisessa operaatiossa tai tarvitsiko hän sairaalajakson aikana kirurgista hoitoa. Trombosytopenian riskitekijöitä etsittiin sairauskertomuksista, ja ne kirjattiin ylös. Tällaisia tekijöitä olivat esimerkiksi sepsis, maksan toimintahäiriö, syöpä ja yleistynyt suonensisäinen hyytyminen (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio eli DIC), jossa hyytymisjärjestelmän ja endoteelin toimintahäiriön vuoksi pieniin suoniin muodostuu hyytymiä, hyytymisen seurauksena elimistö kuluttaa esimerkiksi hyytymistekijöitä ja verenvuototaipumus lisääntyy (42).

Potilaan saamat lääkkeet haettiin teho-osastojakson ajalta. Potilaan saama kokonaisannos pienimolekyylisiä hepariinia kirjattiin jokaiselta päivältä erikseen. Muista lääkkeistä huomioitiin fraktioimaton hepariini ja muut antikoagulantit, antibiootit, inotroopit tai vasopressorit, diureetit, verihiutaleiden estäjät ja muut tärkeimmät yksittäiset verihiutalemäärään vaikuttavat lääkkeet, kuten prokaiiniamidi, allopurinoli, kinidiini, diatsepaami, histamiini 2 -reseptoriantagonistit ja morfiini.

Verihiutaleiden määrä ja CRP-arvot haettiin Fimlabin tietokannasta jokaiselle päivälle erikseen sekä teho-osastojakson ajalta että sen jälkeiseltä sairaalajakson jaksolta jossakin Tampereen yliopistollisen sairaalan yksiköistä. Verihiutalearvoista huomioitiin jokaisen päivän matalin arvo ja CRP-arvoista puolestaan päivän korkein arvo. Verihiutaleiden normaalin määrän alaraja on  $150 \times 10^9/l$ , ja trombosytopenialla

tarkoitetaan tämän määrän alittavaa verihiutalemäärää. Trombosytopeniat jaoteltiin edelleen lieväksi ( $100 - < 150 \times 10^9/l$ ), keskivaikeaksi ( $50 - < 100 \times 10^9/l$ ) ja vaikeaksi ( $< 50 \times 10^9/l$ ) Williamsonin ym. artikkelin mukaisesti (27). CRP-arvot, jotka olivat  $< 1$  mg/l, merkittiin tilastonkäsittelyohjelmaa varten arvoiksi 0,5 mg/l.

Komplikaatioista tarkasteltiin potilailla ilmaantuneita verenvuotoja ja kuolleisuutta tehohoitojakson tai sitä seuranneen sairaalajakson aikana. Verenvuodot luokiteltiin joko vähäisiksi tai merkittäviksi. Merkittäväksi verenvuodoksi laskettiin Williamsonin ym. artikkelin tapaan vuodot, jotka olivat kriittisessä paikassa (esimerkiksi intrakraniaalisesti), johtivat invasiiviseen toimenpiteeseen, aiheuttivat hemodynamiikan huononemista, vaativat yli kaksi yksikköä punasoluja tai johtivat kuolemaan (27). Muita verenvuotoja pidettiin vähäisinä. Lisäksi sairauskertomusteksteistä etsittiin mahdolliset keuhkoemboliat, syvät laskimotukokset ja diagnosoidut hepariinin aiheuttamat trombosytopeniat (HIT). Lopuksi potilastiedoista tarkasteltiin verituotteiden tarvetta, invasiivisen hengityslaittehoidon tarvetta sekä teho-osasto- ja sairaalajaksojen pituuksia.

Tilastanalyysi tehtiin SPSS-ohjelmiston avulla. Lääkeryhmien välinen vertailu on tehty käyttämällä riistiintaulukointia, Khiin neliö -testiä, Fisherin testiä ja Mann-Whitney U-testiä. Odds ratio -luvut (OR) on laskettu logistisen regressioanalyysin avulla. Tilastollisesti merkitsevän tuloksen p-arvon rajana pidetään tässä työssä arvoa  $p < 0,05$ .

### 3 TULOKSET

#### 3.1 Potilaiden perusominaisuudet vertailtavissa lääkeryhmissä

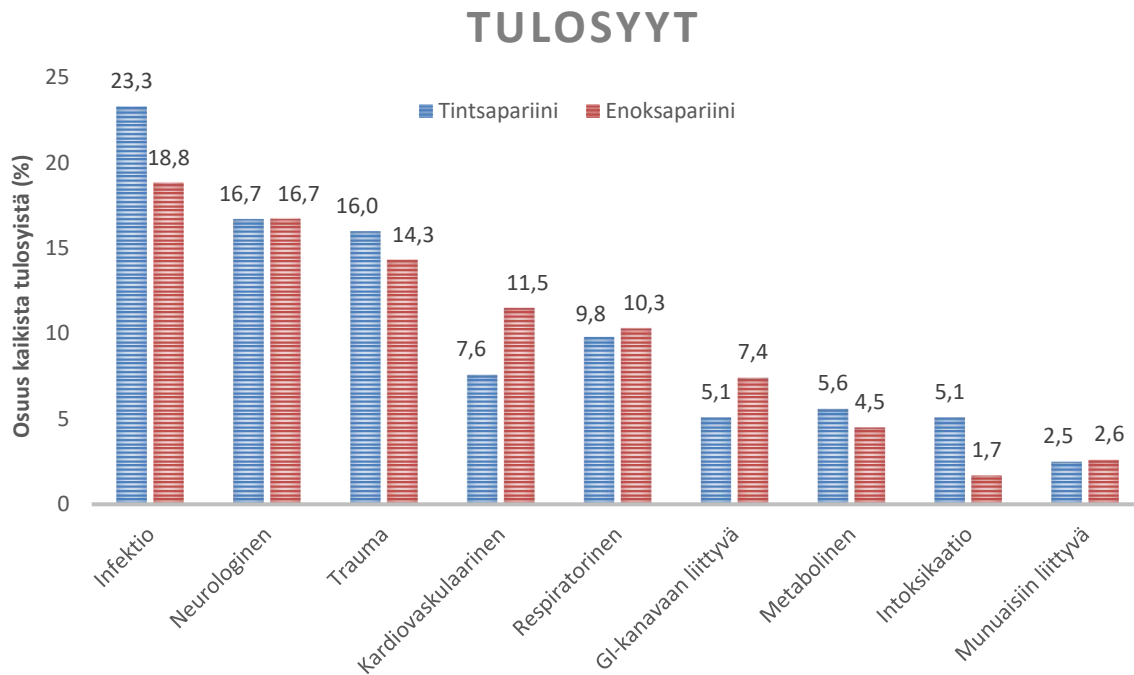
Enoksapariinia käytettiin laskimotukosten estoon vuonna 2011, ja 791 tehohoitopotilasta sai kyseisen vuoden aikana vähintään yhden annoksen enoksapariinia. Tutkimuksesta suljettiin pois alle 18-vuotiaat ja potilaat, joiden enoksapariiniannos oli yli 80 mg/vrk koko tehohoitojakson ajan. Lisäksi kahden potilaan tiedot lääkityksen osalta olivat puutteelliset, jolloin jäljelle jäi yhteensä 719 potilasta. 63,0 % näistä potilaista oli miehiä, ja heidän keski-ikänsä oli 60,2 vuotta (SD 15,9). Pisteytysten keskiarvot olivat 21,0 APACHE II -pistettä (SD 8,2), 7,2 SOFA-pistettä (SD 3,4) ja 38,5 SAPS II -pistettä (SD 16,2) (taulukko 2). Yhdeltä potilaalta puuttuivat tulovaiheen pisteytykset. Enoksapariinia saaneista potilaista 57,9 % oli kirurgisia potilaita.

Vuonna 2015 yhteensä 592 potilasta sai tintsapariinia laskimotukosten estoon. Myös näistä potilaista pois suljettiin alle 18-vuotiaat ja ne potilaat, joiden tintsapariiniannos oli koko tehohoitojakson ajan yli 4500 IU/vrk. Lisäksi kahdelta potilaalta puuttuivat tiedot lääkityksestä tehohoitojakson ajalta. Yhteensä 550 tintsapariinia saanutta potilasta otettiin siten mukaan analyysiin. Potilaiden keski-ikä oli 60,1 vuotta (SD 16,0), ja 64,9 % heistä oli miehiä. Keskimääräiset APACHE II -pisteet olivat 20,4 pistettä (SD 8,0), SOFA-pisteet 7,2 pistettä (SD 3,4) ja SAPS II -pisteet puolestaan 38,6 pistettä (SD 16,0) (taulukko 2). 54,5 % potilaista oli kirurgisia potilaita.

**Taulukko 2.** Potilaiden perustietoja tutkittavissa lääkeryhmissä.

<b>Enoksapariini, N=718</b>					
	<b>ikä</b>	<b>APACHE II</b>	<b>SAPS II</b>	<b>SOFA</b>	
keskiarvo	60,2	21,0	38,5	7,2	
mediaani	62,6	20,0	37,0	7,0	
SD	15,9	8,2	16,2	3,4	
min	18,0	1,0	2,0	0	
max	91,5	49,0	96,0	20,0	
<b>Tintsapariini, N=550</b>					
keskiarvo	60,1	20,4	38,6	7,2	
mediaani	64,0	20,0	36,5	7,0	
SD	16,0	8,0	16,0	3,4	
min	19,0	3,0	8,0	0	
max	92,4	52,0	92,0	18,0	

Molempien potilasryhmien tulodiagnoosit luokiteltiin kategorioihin, jotka on esitetty kuvassa 1. Yleisimpiä tulosityitä molemmissa lääkeryhmissä olivat infektiot, kuten pneumoniat, sekä neurologiset syyt ja traumat. Harvinaisempia syitä olivat muun muassa munuaisperäiset syyt ja intoksikaatiot. Potilasjoukko oli molempina vuosina hyvin samankaltainen hoidon syyn osalta. Tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin kardiovaskulaarisissa syissä ja intoksikaatioissa. Enoksapariinia saaneilla potilailla kardiovaskulaarisia syitä oli enemmän kuin tintsapariinia saaneiden ryhmässä ( $p = 0,021$ ), kun taas intoksikaatioiden osalta tilanne oli päinvastainen ( $p = 0,001$ ). Muiden tulosityiden kohdalla ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Infektioita näyttäisi olevan tintsapariiniryhmässä enemmän, mutta ero ei kuitenkaan aivan ollut merkitsevä ( $p = 0,05$ ).



**Kuva 1.** Tulosityt kategorioittain (%).

Pitkäaikaissairauksista molemmissa ryhmissä yleisimpiä olivat verenpainetauti, tyypin II diabetes, hyperkolesterolemia ja keuhkosairaudet, kuten keuhkohtaumatauti. Pitkäaikaissairauksista ainoastaan tyypin II diabeteksen esiintyvyydessä oli tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien välillä. Tintsapariiniryhmässä tyypin II diabetestä sairastavia oli enemmän kuin enoksapariiniryhmässä ( $p = 0,014$ ). Muista trombosytopenian riskitekijöistä sepsiksen ja dialyysin esiintyvyydessä ero oli tilastollisesti merkitsevä. Sepsispotilaita oli enemmän tintsapariiniryhmässä ( $p = 0,005$ ), kun taas dialyysiä tarvitsevia potilaita oli enemmän enoksapariiniryhmässä ( $p = 0,007$ ). Muiden tekijöiden osalta merkitseviä eroja ei ollut. Enoksapariiniryhmässä yhdelläkään potilaalla ei ollut diagnosoitua HIT:aa. Tintsapariiniryhmässä yhdellä potilaalla diagnosoitiin HIT, ja kyseisen potilaan tapauksessa myöhemmin osoittautui, että kyseessä oli autoimmuuni-HIT. Tärkeimpien pitkäaikaissairauksien ja muiden trombosytopenian riskitekijöiden osuudet lääkeryhmissä on esitetty taulukossa 3.

**Taulukko 3.** Tärkeimmät pitkäaikaissairaudet ja muita trombositopenian riskitekijöitä.

	Enoksapariini (%)	Tintsapariini (%)	P-arvo
Verenpainetauti	40,3	39,6	0,802
Tyypin II diabetes	15,6	20,9	0,014
Hyperkolesterolemia	15,6	13,1	0,213
Keuhkosairaus (esim. keuhkohtaumatauti)	13,8	12,9	0,665
Munuaisten vajaatoiminta	13,6	11,1	0,176
Sepelvaltimotauti	12,9	10,2	0,131
Sepsis	10,9	16,9	0,005
Syöpä	11,0	8,2	0,095
Dialyysi	10,6	5,8	0,007
Maksan toimintahäiriö	4,3	4,4	0,964
Hematologinen sairaus	3,3	3,3	0,949
Tyypin I diabetes	1,9	2,9	0,264
Munuaissiirre	0,4	0,0	0,263
Yleistynyt suonensisäinen hyytyminen (DIC)	1,0	1,3	0,615
Loppuvaiheen munuaissairaus	0,7	0,7	1,000

### 3.2 Enoksapariinin ja tintsapariinin vaikutukset verihiutaleisiin

Verihiutaleiden määrän muutoksia enoksapariini- ja tintsapariiniryhmissä verrattiin keskenään. Mielenkiinnon kohteena tutkimuksessa olivat erityisesti päivät 7–20, sillä pienimolekyylisillä hepariineilla verihiutalemäärän lasku tapahtuu fraktioimatonta hepariinia myöhemmin (fraktioimattomalla hepariinilla useimmiten päivinä 5–10) (43). Enoksapariinia saaneilla potilailla verihiutaleitaso oli absoluuttisten arvojen osalta ensimmäisenä päivänä hieman matalampi kuin tintsapariinia saaneilla potilailla, ja se myös pysyi matalampana 20. hoitopäivään asti (taulukko 4). Päivien 1, 7, 11–12 ja 14–20 kohdalla tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,05$ ). Ensimmäisten kolmen päivän aikana molemmilla ryhmillä tapahtui verihiutaleiden määrän laskua, joka kääntyi kolmannen päivän kohdalla nousuun kummassakin ryhmässä (taulukko 4, kuva 2).

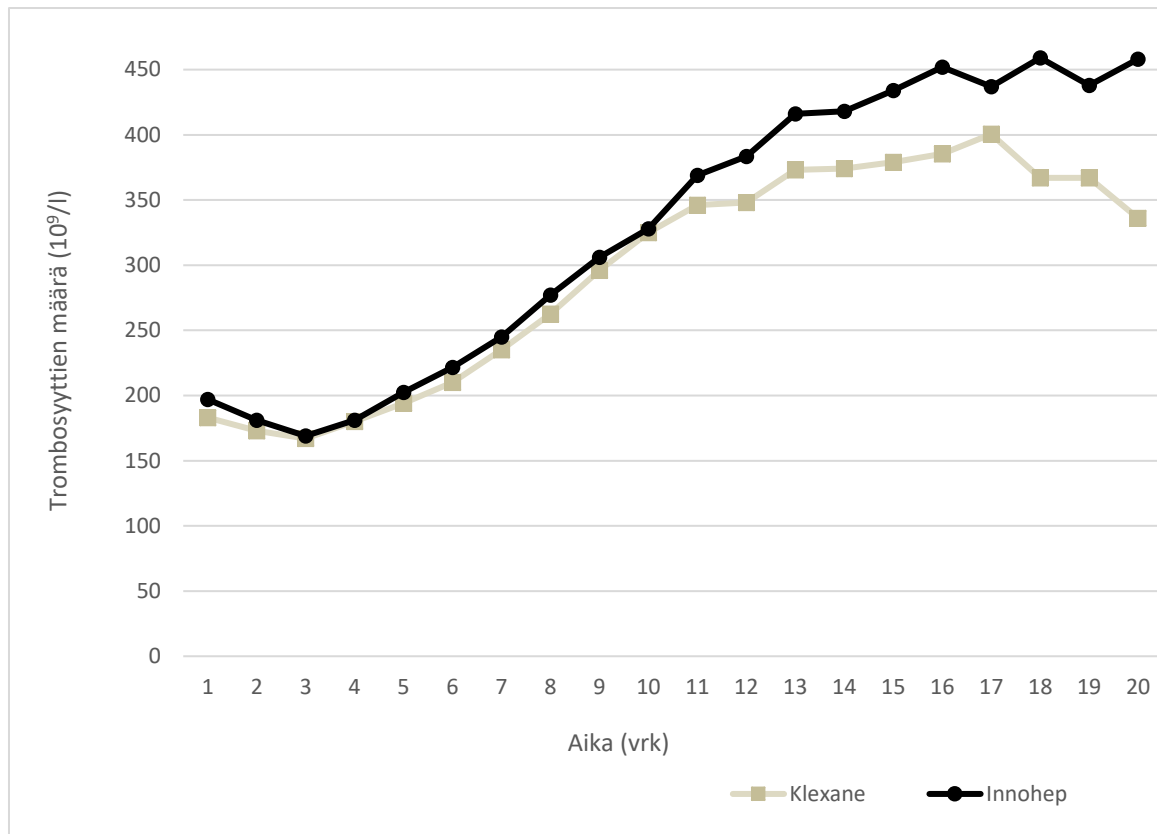


**Taulukko 4.** Verihiutaleiden määrän ( $10^9/l$ ) keskiarvo, mediaani, keskihajonta ja potilasjoukon pienin ja suurin verihiutalearvo ensimmäisen 20 hoitovuorokauden ajalta.

Enoksapariini	1. vrk	2. vrk	3. vrk	4. vrk	5. vrk	6. vrk	7. vrk	8. vrk	9. vrk	10. vrk
<i>N</i>	718	714	672	613	571	504	453	396	352	309
<i>keskiarvo</i>	201,0	190,5	188,1	194,3	208,6	227,2	251,8	283,2	313,6	326,9
<i>mediaani</i>	183,0	173,0	167,0	180,0	194,2	210,0	235,0	262,5	296,0	325,0
<i>SD</i>	104,3	105,5	104,8	108,5	110,7	121,3	131,6	139,6	147,3	145,7
<i>min</i>	7,0	8,0	9,0	4,0	3,0	8,0	3,0	22,0	37,0	21,0
<i>max</i>	756,0	809,0	762,0	810,0	722,0	940,0	942,0	1132,0	1087,0	906,0
<b>Tintsapariini</b>										
<i>N</i>	547	547	515	471	426	374	334	291	247	210
<i>keskiarvo</i>	214,2	202,7	195,4	209,6	230,9	246,0	276,5	305,8	336,2	361,3
<i>mediaani</i>	197,0	181,0	169,0	181,0	202,5	221,5	245,0	277,0	306,0	328,0
<i>SD</i>	119,5	122,4	118,8	132,2	140,3	143,5	154,2	146,6	161,1	167,5
<i>min</i>	6,0	4,0	3,0	1,0	5,0	3,0	8,0	21,0	41,0	34,0
<i>max</i>	1257,0	1390,0	1036,0	1082,0	1147,0	1389,0	1263,0	808,0	891,0	871,0

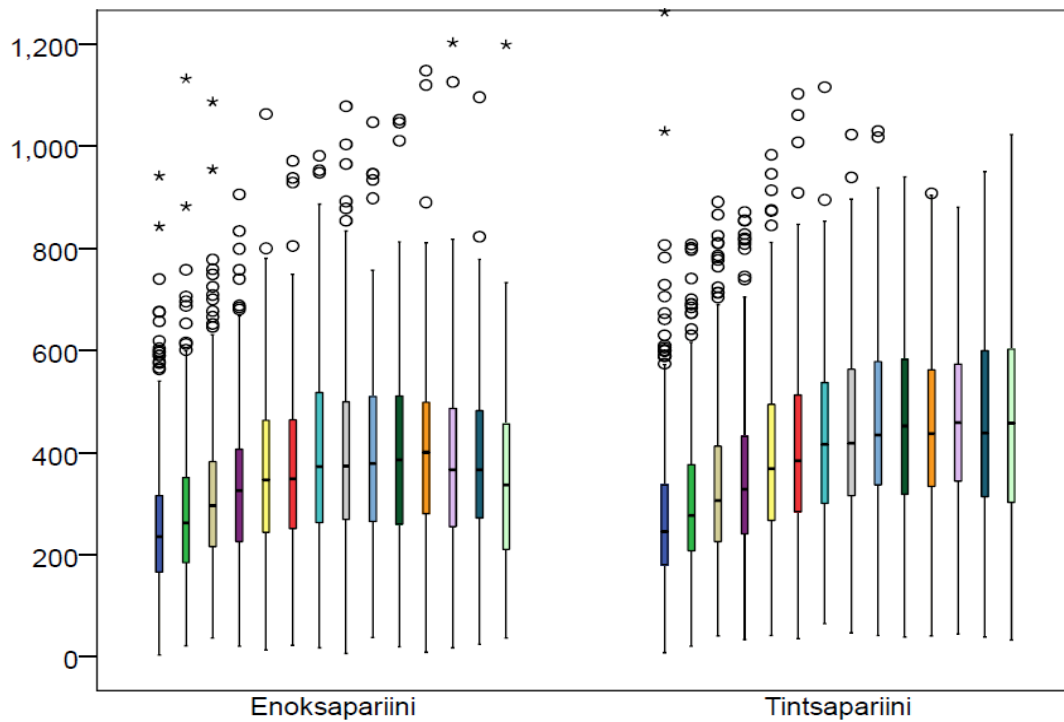
Enoksapariini	11. vrk	12. vrk	13. vrk	14. vrk	15. vrk	16. vrk	17. vrk	18. vrk	19. vrk	20. vrk
<i>N</i>	277	249	225	193	170	150	146	127	125	103
<i>keskiarvo</i>	358,0	364,8	403,9	397,9	399,2	395,8	399,2	385,0	379,6	352,4
<i>mediaani</i>	346,0	348,0	373,0	374,0	379,0	385,5	400,5	367,0	367,0	336,0
<i>SD</i>	163,8	164,6	189,2	188,9	184,4	185,5	190,0	191,7	184,9	189,9
<i>min</i>	14,0	23,0	18,0	6,0	38,0	20,0	9,0	18,0	25,0	37,0
<i>max</i>	1063,0	971,0	981,0	1078,0	1047,0	1052,0	1148,0	1203,0	1096,0	1199,0
<b>Tintsapariini</b>										
<i>N</i>	189	156	145	129	117	100	89	79	69	65
<i>keskiarvo</i>	396,5	411,2	436,2	455,8	468,6	468,2	452,8	462,8	452,4	454,3
<i>mediaani</i>	369,0	383,5	416,0	418,0	434,0	452,0	437,0	459,0	438,0	458,0
<i>SD</i>	176,0	186,1	196,3	217,5	217,1	220,7	195,9	197,6	201,4	210,3
<i>min</i>	42,0	36,0	65,0	47,0	42,0	39,0	41,0	45,0	39,0	33,0
<i>max</i>	983,0	1103,0	1286,0	1437,0	1464,0	1572,0	908,0	880,0	950,0	1023,0

Kuvassa 2 on esitetty verihiutalemäärän mediaanit ensimmäisten 20 hoitopäivän ajalta viivakuvaajan avulla. Sekä enoksapariinia että tintsapariinia saaneiden potilaiden verihiutalemäärät muuttuivat samansuuntaisesti, eikä kummallakaan potilasryhmällä nähty verihiutalemäärän mediaanin laskua päivien 7–16 kohdalla. Sen sijaan mediaanimäärät olivat tässä vaiheessa molemmissa ryhmissä noususuuntaisia.

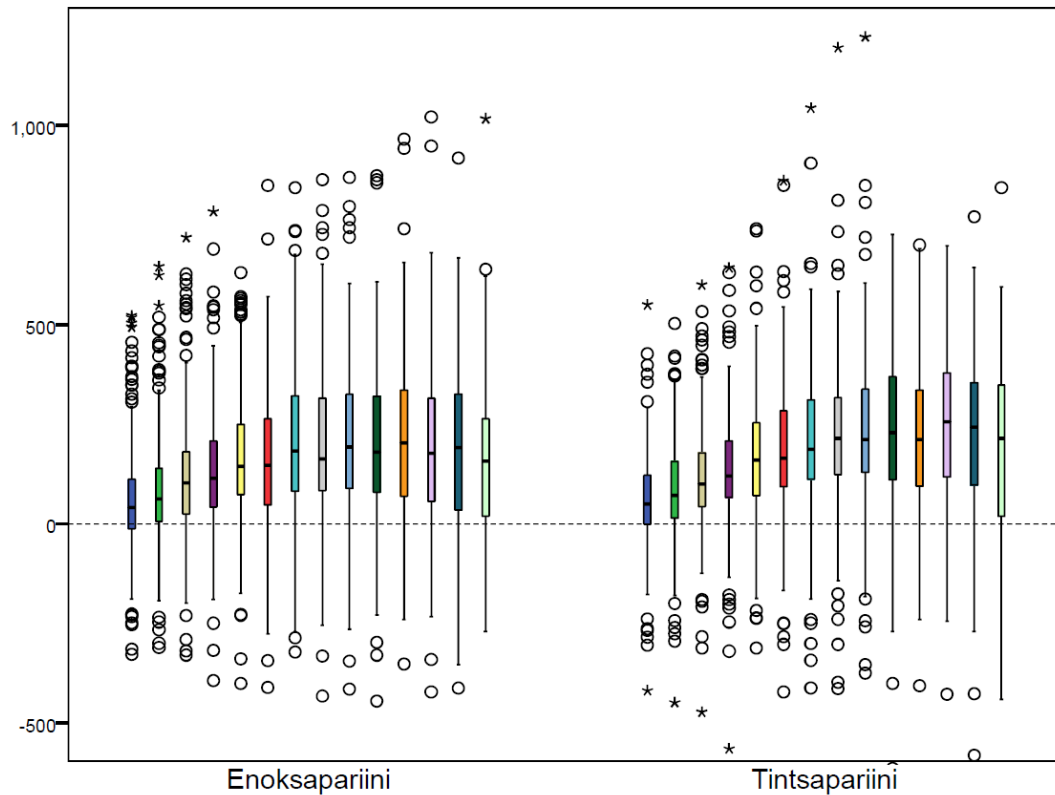


**Kuva 2.** Absoluuttisen verihiutalemäärän mediaanit ensimmäisten 20 hoitopäivän aikana molempien lääkkeiden osalta.

Kuvassa 3 on esitetty verihiutalemäärien mediaanit ja hajonta hoitopäivien 7–20 osalta. Kuvassa 4 puolestaan nähdään hoitopäivien 7–20 ajalta mediaanien muutos lähtötasoon verrattuna kultakin päiväältä erikseen. Kuvaajissa mediaanit on laskettu jokaiselta päiväältä kaikista saatavilla olleista arvoista, ja kuvaajasta on rajattu pois yksittäisiä voimakkaasti mediaanista poikkeavia pisteitä (extreme outlier) kuvan selkeyttämisen vuoksi. Verihiutaleiden absoluuttisen määrän muutoksessa lähtötasoon verrattuna ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa tutkittavien lääkeryhmien välillä hoitopäivien 7–20 aikana.



**Kuva 3.** Absoluuttisten verihiutalemäärien mediaanit ja hajonta hoitopäivien 7–20 aikana.



**Kuva 4.** Absoluuttisen verihiutalemäärän mediaanien muutos lähtötasoon verrattuna hoitopäivinä 7–20.

Absoluuttisten verihiutalemäärän muutosten lisäksi potilasjoukkoja vertailtiin myös prosentuaalisen verihiutaleiden määrän muutoksen perusteella. Merkittäväksi prosentuaaliseksi verihiutalemäärän laskuksi valittiin 40 % tai enemmän ensimmäisen päivän mittaukseen verrattuna hoitopäivien 7–20 aikana. HIT:aan liittyvä verihiutaleiden määrän lasku on tyypillisesti suuruudeltaan vähintään 50 %. Toisaalta taas jo 30 % suuruinen lasku verihiutaleiden määrässä on yhdistetty lisääntyneeseen kuolleisuuteen (33). Tähän tutkimukseen valittiin siten raja-arvoksi 40 % edellä mainittujen arvojen välistä. Kaikista 1269 potilaasta 870 potilaalla verihiutalearvoja oli määritetty tällä aikavälillä. Heistä 8,5 %:lla verihiutaleiden määrä laski 40 % tai enemmän, ja lopuilla 91,5 %:lla määrän lasku oli joko tätä lievempää tai verihiutalemäärät nousivat lähtötasoon verrattuna. Kun verrattiin erikseen molempia lääkeaineryhmiä päivien 7–20 osalta (enoksapariini  $n = 511$ , tintsapariini  $n = 359$ ), havaittiin että ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa 40 % tai suuremmissa verihiutalemäärien laskuissa. Enoksapariinia saaneista potilaista 9,2 %:lla verihiutaleiden määrä laski 40 % tai enemmän, kun taas tintsapariiniryhmässä vastaava osuus oli 7,5 % ( $p = 0,383$ ).

Ryhmien välisiä eroja vertailtiin myös siten, että prosentuaaliset laskut lähtötasosta jaoteltiin kategorioihin 0–9 %, 10–19 %, 20–29 %, 30–39 %, 40–49 %, 50–59 %, 60–69 %, 70–79 %, 80–89 % ja 90–99 %. Analyysissä tarkasteltiin, ilmeneekö toisella lääkeaineista enemmän tietyn suuruisia prosentuaalisia verihiutalemäärän laskuja lähtötasoon verrattuna. Ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa prosentuaalisessa verihiutalemäärän alenemisessa lähtötasoon verrattuna, eli kummankaan lääkkeen ei havaittu aiheuttavan enemmän tietyn suuruisia verihiutalemäärän laskuja.

Taulukosta 5 nähdään, kuinka verihiutaleiden määrän muutokset jakautuvat absoluuttisten verihiutalearvojen mukaan. Suurimmalla osalla niistä potilaista, joilla verihiutaleiden määrä on joko laskenut alle 40 % tai noussut päivinä 7–20, ovat verihiutaleiden absoluuttiset määrät normaalirajojen yläpuolella. Vain pienellä osalla heistä on lievä, keskivaikea tai vaikea trombositopenia. Niillä potilailla, joilla verihiutaleiden määrä on laskenut vähintään 40 %, absoluuttiset arvot vaihtelevat

huomattavasti enemmän. Tässä potilasjoukossa suurimmalla osalla on trombositopenia päivinä 7–20, mutta noin neljäsosalla verihiutaleiden määrä on huomattavasta laskusta huolimatta edelleen normaalirajojen yläpuolella. Edellä kuvatut erot ovat tilastollisesti merkitseviä ( $p < 0,001$ ). Enoksapariinia saaneista potilaista hieman useampi näyttäisi saavan keskivaikean trombositopenian kuin tintsapariinia saaneista.

**Taulukko 5.** Verihiutaleiden määrän muutosten jakautuminen absoluuttisten verihiutalemäärien mukaisiin kategorioihin päivinä 7–20.

	Verihiutaleiden absoluuttinen määrä ( $10^9/l$ )	Alle 40 % lasku / nousu verihiutaleiden määrässä (%)	Vähintään 40 % lasku verihiutaleiden määrässä (%)
<b>Enoksapariini</b>			
	< 50	1,1	25,5
	50-99	4,5	31,9
	100-149	9,9	19,1
	150 -	84,5	23,4
<b>Tintsapariini</b>			
	< 50	0,6	25,9
	50-99	1,8	22,2
	100-149	8,4	25,9
	150 -	89,2	25,9
<b>Kaikki</b>			
	< 50	0,9	25,7
	50-99	3,4	28,4
	100-149	9,3	21,6
	150 -	86,4	24,3

### 3.3 Muut verihiutaleiden määrään vaikuttavat tekijät

Tutkittavien pienimolekyyllisten hepariinien lisäksi tutkimuksessa selvitettiin myös muiden tekijöiden vaikutuksia vähintään 40 % laskuun verihiutaleiden määrässä. Muista kerätyistä lääkkeistä fraktioimaton hepariini (OR 4,99; 95 % CI 1,17–21,25) penisilliini tai vankomysiini (OR 2,29; 95 % CI 1,40–3,75), muut antibiootit (OR 2,32; 95 % CI 1,03–5,22) ja diureetit (OR 1,71; 95 % CI 1,01–2,92) lisäsivät tilastollisesti

merkitsevästi riskiä vähintään 40 % laskuun verihiutaleiden määrässä, kun tarkasteltiin koko potilasjoukkoa (taulukko 6). Muilla antikoagulanteilla, vasopressoreilla tai inotroopeilla, verihiutaleiden estäjillä ja muilla trombosyytteihin vaikuttavilla lääkkeillä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kun potilaat jaettiin tutkittavien pienimolekyylisten hepariinien mukaan ryhmiin, muiden lääkeaineiden vaikutus oli samansuuntainen. Enoksapariiniryhmässä fraktioimaton hepariini ( $p = 0,012$ ), penisilliini tai vankomysiini ( $p = 0,004$ ) ja diureetit ( $p = 0,007$ ) lisäsivät 40 % tai suurempia verihiutalemäärän laskuja, kun taas muilla lääkeaineilla ero ei ollut merkitsevä. Tintsapariiniryhmässä 40 % tai suurempia laskuja verihiutaleiden määrässä lisäsivät penisilliini tai vankomysiini ( $p = 0,037$ ) ja muut antibiootit ( $p = 0,018$ ), mutta muilla lääkkeillä ero ei ollut merkitsevä.

Tutkimuksessa havaittiin myös, että jokainen 10 yksikön nousu CRP-arvossa päivinä 7–20 lisäsi tilastollisesti merkitsevästi riskiä vähintään 40 % laskuun verihiutaleiden määrässä (OR 1,04; 95 % CI 1,02–1,06). Tämän kannalta ei ollut merkitystä sillä, oliko potilas saanut enoksapariinia vai tintsapariinia laskimotukosten estoon. Riskiä lisäsivät merkitsevästi myös maksan toimintahäiriö (OR 2,67; 95 % CI 1,13–6,30), hematologinen sairaus (OR 6,94; 95 % CI 3,07–15,68) ja dialyysin käyttö (OR 6,06; 95 % CI 3,37–10,88) (taulukko 6). Sen sijaan muilla kerätyillä pitkäaikaissairauksilla tai sepsiksellä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Sepsiksen suhteen ero oli merkitsevä ainoastaan niiden potilaiden kohdalla, jotka saivat sepsiksen tehohoitojakson aikana (OR 5,99; 95 % CI 1,75–20,5). Näitä potilaita oli koko aineistossa kuitenkin ainoastaan 12. Muilla sepsispotilailla sepsis oli joko todettu jo tulovaiheessa tai vasta tehohoitojakson jälkeen sairaalajaksolla.

**Taulukko 6.** Riskitekijöitä vähintään 40 % laskulle verihutaleiden määrässä päivinä 7–20.

Muut tekijät	OR (95 % CI)
Fraktioimaton hepariini	4,99 (1,17-21,25)
Penisilliini/vankomysiini	2,29 (1,40-3,75)
Muut antibiootit	2,32 (1,03-5,22)
Diureetit	1,71 (1,01-2,92)
CRP:n nousu (10 yksikköä)	1,04 (1,02-1,06)
Maksan toimintahäiriö	2,67 (1,13-6,30)
Hematologinen sairaus	6,94 (3,07-15,68)
Dialyysi	6,06 (3,37-10,88)

### 3.4 Komplikaatiot

Potilailla, joilla verihutaleet laskivat 40 % tai enemmän, oli suurempi tehohoitokuolleisuus kuin niillä potilailla, joilla verihutaleiden määrä laski vähemmän tai ei ollenkaan (8,1 % vs 1,1 %,  $p = 0,001$ ). Enoksapariinia saaneiden ryhmässä 0,9 % potilaista, joilla verihutaleiden määrän lasku oli lievempää kuin 40 %, kuoli tehohoitojakson aikana. Vastaava luku oli 10,6 % niillä potilailla, joiden verihutalemäärä laski 40 % tai enemmän ( $p = 0,001$ ). Tintsapariinia saaneiden ryhmässä ero näytti samansuuntaiselta. Lievemman verihutaleiden määrän laskun saaneista potilaista 1,5 % kuoli tehohoitojaksolla, kun taas 3,7 % vähintään 40 % laskun saaneista kuoli tehohoidon aikana. Tässä ryhmässä ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,377$ ).

Molemmissa ryhmissä kuolleisuus tehohoitojakson jälkeisellä sairaalajaksolla oli huomattavasti suurempi potilailla, joilla verihutaleet laskivat vähintään 40 % ensimmäisen päivän mittaustulokseen verrattuna (29,9 % vs 4,3 %,  $p < 0,001$ ). Enoksapariiniryhmässä kuolleisuus sairaalajakson aikana oli 34,1 % niillä potilailla, joilla verihutaleiden määrä laski vähintään 40 % päivinä 7–20. Tässä ryhmässä niillä potilailla, joilla verihutaleiden määrän lasku oli lievempää, kuolleisuus oli vain 5,7 % ( $p < 0,001$ ). Tintsapariinia saaneilla vastaavat luvut olivat 23,1 % ja 2,4 % ( $p < 0,001$ ).

Verituotteiden (punasolut, verihiutaleet, jääplasma) tarve lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi molemmissa ryhmissä, kun verihiutaleiden määrä laski vähintään 40 % (taulukko 7). Koko potilasjoukossa 77,0 % potilaista, joilla verihiutaleiden määrä laski vähintään 40 %, sai verituotteita. Vastaava luku potilailla, joilla lasku oli lievempää tai verihiutaleet nousivat, oli 46,5 % ( $p < 0,001$ ). Enoksapariinia tukoseston saaneet potilaat tarvitsivat useammin verituotteita kuin tintsapariinia saaneet potilaat. Enoksapariinia saaneista potilaista 83,0 % sai verituotteita, kun verihiutaleet laskivat vähintään 40 % ( $p < 0,001$ ), kun taas tintsapariiniryhmässä vastaava luku oli vain 66,7 % ( $p = 0,001$ ). 55,4 % niistä enoksapariinia saaneista potilaista, joiden verihiutaleiden määrä laski alle 40 % tai nousi, sai verituotteita ( $p < 0,001$ ). Tintsapariiniryhmässä vastaava luku oli 34,0 % ( $p = 0,001$ ).

Verihiutalesiirtojen tarve oli huomattavasti suurempi niillä potilailla, joilla verihiutaleiden määrä laski vähintään 40 %, ja näistä potilaista 37,8 % tarvitsi vähintään yhden verihiutalesiirron (taulukko 7). Vastaava luku oli 9,7 % niillä potilailla, joilla verihiutaleiden määrä laski alle 40 % tai nousi lähtötasoon verrattuna ( $p < 0,001$ ). Enoksapariiniryhmän potilaat saivat enemmän verihiutalesiirtoja kuin tintsapariinia saaneet. Potilaista, joilla verihiutaleet laskivat vähintään 40 %, enoksapariiniryhmässä 44,7 % ja tintsapariiniryhmässä 25,9 % sai verihiutaleita vähintään kerran. Niistä potilaista, joilla verihiutaleiden määrä laski alle 40 % tai nousi, enoksapariiniryhmässä 11,2 % ( $p < 0,001$ ) ja tintsapariiniryhmässä 7,6 % saivat verihiutalesiirron ( $p = 0,001$ ).



**Taulukko 7.** Verituotteiden tarve ja verihiutalesiirrot suhteessa verihiutaleiden määrän muutokseen.

Verihiutaleiden määrän muutos	Verituotteiden tarve % (N)	Verihiutalesiirto % (N)
≥ 40 % lasku, kaikki (N = 74)	77,0 (57)	37,8 (28)
≥ 40 % lasku, tintsapariini (N = 27)	66,7 (18)	25,9 (7)
≥ 40 % lasku, enoksapariini (N = 47)	83,0 (39)	44,7 (21)
< 40 % lasku tai nousu, kaikki (N = 796)	46,5 (370)	9,7 (77)
< 40 % lasku tai nousu, tintsapariini (N = 332)	34,0 (113)	7,6 (25)
< 40 % lasku tai nousu, enoksapariini (N = 464)	55,4 (257)	11,2 (52)

Vähintään 40 % verihiutaleiden määrän laskusta seurasi myös millilitramäärässä mitattuna lisääntynyt siirrettävien punasolujen ja verihiutaleiden tarve ( $p < 0,001$ ). Enoksapariiniryhmän potilaat saivat millilitroina enemmän punasoluja ja verihiutaleita kuin tintsapariiniryhmän potilaat (taulukko 8). Myös jääplasman tarve oli merkitsevästi suurempi potilailla, joilla verihiutaleet laskivat vähintään 40 % (36,5 % vs. 14,9 %,  $p < 0,001$ ).

Vähintään 40 % lasku verihiutaleiden määrässä lisäsi tehohoidon kestoa ( $p < 0,001$ ) ja sairaalajakson pituutta ( $p = 0,001$ ) sekä enoksapariini- että tintsapariiniryhmässä. Ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut juuri eroa tehohoidon kestossa ja sairaalajakson pituudessa.

**Taulukko 8.** Annettujen punasolujen ja verihiutaleiden määrä ja hoidon kesto suhteessa verihiutaleiden määrän muutokseen.

Verihiutaleiden määrän muutos	Teholla annetut verihiutaleet (ml), ka	Teholla annetut punasolut (ml), ka	Tehohoidon kesto (vrk), md	Sairaalajakson pituus (vrk), md
≥ 40 % lasku, kaikki (N = 74)	201,2	1321,7	6,4	18
≥ 40 % lasku, tintsapariini (N = 27)	136,7	525,9	6,2	19,5
≥ 40 % lasku, enoksapariini (N = 47)	238,3	1778,8	6,8	18
< 40 % lasku tai nousu, kaikki (N = 796)	65,0	315,4	3,9	12
< 40 % lasku tai nousu, tintsapariini (N = 332)	37,0	158,8	4,0	11
< 40 % lasku tai nousu, enoksapariini (N = 464)	84,9	427,1	3,8	13

Niillä potilailla, joilla verihiutaleiden määrä laski vähintään 40 %, oli merkitsevästi enemmän verenvuotokomplikaatioita, kuin niillä potilailla, joilla verihiutaleet laskivat vähemmän tai nousivat. Vähäisiä verenvuotoja sai 13,7 % potilaista, joilla verihiutaleiden määrän lasku oli suurempaa. Vastaava luku oli 4,2 % niillä potilailla, joilla verihiutalemäärän lasku oli maltillisempaa ( $p = 0,002$ ). Merkittäviä verenvuotoja sai 21,9 % potilaista, joilla verihiutaleet laskivat vähintään 40 %. Niistä potilaista, joilla lasku oli vähäisempää, vain 4,8 % sai merkittävän verenvuodon ( $p < 0,001$ ).

## 4 POHDINTA

Tässä työssä todettiin, että tintsapariini ei aiheuta enoksapariinia suurempaa riskiä 40 % tai suurempaan verihiutalemäärän laskuun hoitopäivien 7–20 aikana.

Enoksapariinin ja tintsapariinin välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa myöskään muun suuruissa prosentuaalisissa verihiutaleiden määrän laskuissa kyseisellä aikavälillä. Absoluuttisissa verihiutalemäärän muutoksissa lähtötasoon verrattuna ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä hoitopäivinä 7–20.

Aiemmissa tutkimuksissa pienimolekyylisen hepariinin ja trombosytopenian välisestä yhteydestä verihiutaleiden määrää on tarkasteltu usein joko absoluuttisina arvoina, ja sitä kautta eriasteisten trombosytopenioiden ilmaantuvuutena, tai HIT:aan liittyvän verihiutaleiden määrän yli 50 % laskun ilmaantuvuutena. Tässä tutkimuksessa kiinnitettiin huomiota myös muun suuruisiin prosentuaalisiin muutoksiin verihiutalearvojen lähtötasosta, joissa tilastollisesti merkitsevää eroa ei havaittu. Suurin osa potilaista, joilla verihiutaleiden määrä laski vähintään 40 %, sai jonkinasteisen trombosytopenian. Vain pienellä osalla potilaista, joilla verihiutaleiden määrä laski alle 40 % tai nousi, oli trombosytopenia ja heistä suurimmalla osalla verihiutaleiden määrä oli viitearvojen alarajan ylittävä. Noin neljäsosalla potilaista, joilla verihiutaleiden määrä laski 40 % tai enemmän, verihiutalearvot olivat kuitenkin edelleen viitearvojen rajoissa eikä heillä siten ollut trombosytopeniaa verihiutaleiden määrän voimakkaasta laskusta huolimatta. Esimerkiksi Moreaun ym. retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa 30 % lasku verihiutaleiden määrässä oli lisääntyntä kuolleisuutta itsenäisesti ennustava tekijä, vaikka verihiutaleiden määrä ei laskisikaan viitearvon alarajan alle (33). Heparinihoitoon liittyvän HIT:an on lukuisissa aiemmissa tutkimuksissa todettu lisäävän komplikaatioita, kuten verenvuotoja tai sairaalahoidon pitkittymistä, kriittisesti sairailta potilailla. HIT:aan liittyvä verihiutaleiden lasku on yleensä voimakasta, esimerkiksi Sakrin ym. retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa suurimmalla osalla HIT-potilaista verihiutaleiden määrä laski yli 50 % lähtötasoon verrattuna. (16–21) Tässä

tutkimuksessa pyrittiin siten selvittämään enoksapariinin ja tintsapariinin välisiä eroja absoluuttisten arvojen lisäksi myös prosentuaalisten verihiutaleiden määrän laskujen osalta, joilla kuitenkin voi olla merkitystä ennusteen kannalta. Näin huomioitiin kaikki ne potilaat, joilla verihiutaleiden määrä laski merkittävästi riippumatta siitä, oliko heillä trombosytopeniaa vai ei. Tintsapariinin vaikutuksista verihiutaleisiin on hyvin niukasti aiempia tutkimuksia. Vastaavan tyyppisiä tutkimuksia, joissa verrattaisiin enoksapariinin ja tintsapariinin vaikutuksia verihiutaleisiin, ei kirjallisuushakua tehdessä löytynyt.

Tutkimuksessa havaittiin, että muista käytetyistä lääkkeistä fraktioimaton hepariini, penisilliini tai vankomysiini, muut antibiootit ja diureetit lisäsivät riskiä vähintään 40 % laskulle verihiutaleiden määrässä. Muita riskitekijöitä olivat maksan toimintahäiriöt, hematologiset sairaudet ja dialyysi. Riskiä vähintään 40 % laskulle verihiutaleiden määrässä lisäsi myös CRP:n nousu. Jokaisen 10 CRP-yksikön nousu lisäsi riskiä 4 %:lla tutkimuslääkkeestä riippumatta. Infektiot nostavat CRP:tä, ja bakteeri-infektiot aiheuttavat suuremman CRP:n nousun kuin virusinfektiot. Näin ollen tämä ero voi selittyä osittain myös bakteeri-infektioihin käytetyillä antibiooteilla, toisaalta infektioihin voi muutenkin liittyä verihiutaleiden laskua (44). Sepsiksen kohdalla ero oli tilastollisesti merkitsevä vain niillä potilailla, joilla sepsis oli alkanut tehohoitojakson aikana. Näitä potilaita oli kuitenkin hyvin vähän, vain 12 kappaletta. Muilla sepsis on ollut joko tulovaiheessa, ja siihen on aloitettu hoito, joten päivinä 7–20 sillä ei enää ole vaikutusta verihiutaleiden määrään, tai he ovat saaneet sepsiksen vasta tehohoitojakson jälkeisellä sairaalajaksolla. Jälkimmäisiä potilaita oli kuitenkin vain 9 kappaletta. Aiemmissa tutkimuksissa havainnot ovat osittain samansuuntaisia, ja useissa eri tutkimuksissa on tunnistettu erilaisia riskitekijöitä trombosytopenialle (27–32). Esimerkiksi Williamsonin ym. tutkimuksessa satunnaistetun kontrolloidun PROTECT-tutkimuksen aineiston pohjalta todettiin myös dialyysin lisäävän riskiä trombosytopenialle, samoin maksan toimintahäiriöt lisäsivät keskivaikean trombosytopenian riskiä. Williamsonin ym. tutkimuksessa ei myöskään havaittu syövän, loppuvaiheen munuaissairauden tai sepsiksen lisäävän trombosytopenian riskiä, mutta toisaalta fraktioimattoman hepariinin ei havaittu lisäävän tilastollisesti merkitsevää riskiä trombosytopenialle. Kyseisessä tutkimuksessa sen sijaan verihiutaleiden estäjät laskivat riskiä vaikealle trombosytopenialle, kun taas

vasopressorien ja inotrooppien käyttö lisäsi eri asteisten trombosytopenioiden riskiä. (27) Williamsonin ym. retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa dialyysi ja maksan toimintahäiriöt olivat riskitekijöitä trombosytopenialle, mutta sepsis näytti lisäävän ja syöpä laskevan trombosytopenian riskiä. Muilla tekijöillä, kuten munuaisen vajaatoiminnalla, ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta. (28) Stephanin ym. prospektiivisessä tutkimuksessa sepsiksen todettiin lisäävän riskiä, kun taas beetalaktaamiantibioottien (esimerkiksi penisilliini), hepariinien tai furosemidin ei havaittu vaikuttavan trombosytopeniariskiin (30).

Vähintään 40 % lasku verihiutaleiden määrässä altisti potilaita lukuisille komplikaatioille. Tässä ryhmässä kuolleisuus teho-osastolla tai sairaalassa oli suurempi ja sekä tehohoidon että sairaalahoidon kesto oli pidempi. Tulos on yhtenevä aiempien tutkimusten kanssa, joissa trombosytopenian on havaittu lisäävän kuolleisuutta ja hoidon kestoa kriittisesti sairailta potilailla (27, 28, 33). Kuolleisuuden osalta enoksapariinin kuolleisuusluvut olivat hieman korkeammat kuin tintsapariinilla. Verituotteiden tarve oli suurempaa niillä, joilla verihiutaleet laskivat vähintään 40 %, ja heillä oli useammin sekä vähäisiä että merkittäviä verenvuotoja. Aiemmissä tutkimuksissa on myös todettu verihiutaleiden laskun aiheuttavan lisääntynyttä verituotteiden tarvetta (13, 27, 36, 37). Esimerkiksi Salmanin ym. retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa todettiin, että jokainen  $10^3/\mu\text{l}$  lasku verihiutaleiden määrässä lisäsi riskiä verihiutalesiirron tarpeelle 32 % (37). Myös Arnoldin ym. retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa verihiutaleita siirrettiin useammin niille potilaille, joilla oli trombosytopenia. Kyseisessä tutkimuksessa myös verenvuodot altistivat verihiutalesiirtojen tarpeelle. (36) Edellä mainituissa tutkimuksissa retrospektiivinen luonne hankaloittaa kuitenkin mahdollisten sekoittavien tekijöiden hallintaa. Tässä työssä enoksapariiniryhmässä potilaat näyttivät saaneen useammin verituotteita kuin tintsapariiniryhmän potilaat. Tämä ero voi kuitenkin selittyä esimerkiksi sillä, että tiedot ovat eri vuosilta (enoksapariiniryhmässä vuodelta 2011 ja tintsapariiniryhmässä vuodelta 2015), ja verituotteiden antamisen kriteerit ovat saattaneet olla erilaiset aiempina vuosina ja tiukentua vuosien mittaan.

Verenvuotojen osalta tämän tutkimuksen tuloksiin on syytä suhtautua varauksella, sillä verenvuotojen ajankohtaa ei ole huomioitu tarkasti. Analyyseistä tulovaiheen verenvuodot on jätetty pois ja mukana ovat verenvuodot, jotka potilaalla on ollut jossain vaiheessa hoitoa joko tehohoitojaksolla tai sairaalajaksolla. Tämän vuoksi ajallinen syy-yhteys verenvuotojen ja verihiutaleiden määrän vähintään 40 % laskun välillä jää epävarmaksi. Useissa aiemmissa tutkimuksissa trombositopenian on kuitenkin todettu lisäävän riskiä verenvuotoihin (13, 27, 28, 32, 34). Myös tässä työssä verenvuotojen ja vähintään 40 % laskun verihiutaleiden määrässä havaittiin olevan yhteydessä toisiinsa. Williamsonin ym. retrospektiivisessä tutkimuksessa merkittävät verenvuodot olivat yleisempiä niillä potilailla, joilla oli trombositopenia, ja ero säilyi vakioinnin jälkeen (28). Lauzierin ym. prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa matalampi verihiutaleiden määrä altisti merkittäville verenvuodoille, jotka puolestaan lisäsivät verituotteiden tarvetta ja kaksinkertaistivat kuolleisuuden (13). Toisessa aiheesta tehdyssä prospektiivisessä tutkimuksessa, jossa vuotoja tarkasteltiin vuodon paikkaa, kestoa, vakavuutta, ja seurauksia mittaavan HEME-arviointityökalun avulla, tulokset olivat samansuuntaisia. Jokainen  $50 \times 10^9/l$  lasku verihiutaleiden määrässä lisäsi verenvuotojen riskiä 70 %:lla ja merkittävät verenvuodot lisäsivät verituotteiden tarvetta ja tehohoidon kestoa. (34) Myös Williamsonin ym. satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen aineistoon pohjautuvassa tutkimuksessa verenvuodot olivat yleisempiä ja verituotteiden tarve lisääntyi trombositopenian yhteydessä (27).

Tämän tutkimuksen vahvuutena on aineiston suuri koko, mikä pienentää satunnaisvirheen mahdollisuutta. Lisäksi poissulkukriteerejä olivat ainoastaan alle 18 vuoden ikä ja tukosestoannoksen ylittävä määrä pienimolekyylistä hepariinia. Näin ollen tutkimuspotilaat edustavat hyvin teho-osastolle tyypillisiä potilaita, ja tutkimushavaintoja on helpompi yleistää koskemaan tehohoitopotilaita laajemmin. Potilaat on hoidettu yhdessä sairaalassa ja teho-osaston rutiinien mukaisesti samalla tavalla tulostyystä riippuen. Lisäksi potilasjoukko oli hyvin samankaltaista molemmissa lääkeryhmissä tulostyiden, tulovaiheen pisteytysten ja perusominaisuuksiensa puolesta, joten ryhmät ovat vertailukelpoisia keskenään. Nämä tekijät vähentävät valikoitumisharhaa. Esimerkiksi tulostyistä ainoastaan kardiovaskulaariset syyt olivat enoksapariiniryhmässä edustettumpia, mikä saattaa

johtua sen yleisestä käytöstä esimerkiksi akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoidossa (45). Tintsapariiniryhmässä intoksikaatioita oli useammin, mikä voi selittyä sillä, että tintsapariini ei maksametaboliensa vuoksi kumuloidu, mikäli intoksikaatiosta seuraa akuutti munuaisten vajaatoiminta (46).

Tutkimuksen heikkoutena on sen retrospektiivinen luonne, minkä vuoksi esimerkiksi sekoittavien tekijöiden hallinta on hankalaa. Kaikkia verihiutaleisiin vaikuttavia tekijöitä, kuten muiden verihiutaleisiin vaikuttavien lääkkeiden tarkkoja määriä, ei ole huomioitu tutkimuksessa. Verihiutaleiden määrän laskun syytä voi olla hankala arvioida, sillä tehohoitopotilailla on lukuisia trombosytopenialle altistavia riskitekijöitä. Myöskään esimerkiksi verenvuotokomplikaatioiden tarkkaa ajankohtaa ei ole huomioitu, joten ajallisen yhteyden arviointi verenvuotojen ja verihiutaleiden laskun osalta ei ole mahdollista. Tutkimus on tehty yhden suomalaisen teho-osaston potilasjoukosta, joten tämän vuoksi sen tulosten yleistäminen laajemmin muihin yksiköihin täytyy tehdä harkiten.

Tutkimuksen johtopäätöksenä on, että enoksapariinin ja tintsapariinin välillä ei ole merkitsevää eroa niiden vaikutuksissa verihiutaleiden määrään. Tutkimushypoteesina tintsapariinin ajateltiin aiheuttavan enemmän verihiutaleiden laskua kuin enoksapariinin johtuen sen ominaisuuksista, jotka muistuttavat enemmän fraktioimatonta hepariinia. Tintsapariinin ei kuitenkaan havaittu aiheuttavan enoksapariinia enemmän verihiutaleiden määrän laskua. Eroa ei ollut absoluuttisissa arvoissa, eikä myöskään minkään suuruisissa prosentuaalisissa laskuissa. Tintsapariini vaikuttaisi tämän tutkimuksen perusteella siten olevan verihiutalevaikutuksiltaan yhtä turvallinen kuin enoksapariini. Aiheesta tarvitaan kuitenkin vielä lisätutkimuksia. Vähintään 40 % laskun todettiin lisäävän verenvuotoja, verituotteiden tarvetta, tehohoito- ja sairaalakuolleisuutta ja hoidon kestoa. Muita riskitekijöitä vähintään 40 % laskulle verihiutaleiden määrässä olivat fraktioimaton hepariini, penisilliini tai vankomysiini, muut antibiootit, diureetit, CRP:n nousu, hematologiset sairaudet, dialyysin käyttö ja maksan toimintahäiriöt.

## LÄHTEET

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of Venous Thromboembolism\*: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6\_suppl):381S-453S
2. Cook DJ, Crowther MA, Meade M et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, incidence, and risk factors. *Crit. Care Med*. 2005;33(7):1565-71.
3. Muscedere JG, Heyland DK, Cook D. Venous thromboembolism in critical illness in a community intensive care unit. *J of Crit Care*. 2007; 22(4):285-9
4. Adimi Naghan P, Malekmohammad M, et al. Venous thromboembolism in medical critically ill patients: prevalence and incidence. *Acta Medica Iranica*. 2013;51(3):168-71.
5. Cook D, Douketis J, et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Critical Care*. 2008;12(2):R32.
6. Knaus WA, Draper EA, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Medicine*. 1985; 13(10):818–29.
7. Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK et al. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e185S-94S
8. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, et al. A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 1999; 341:793-800
9. Leizorovicz A, Cohen AT, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *Circulation*. 2004;110:874-879
10. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N.Engl.J.Med*. 2011;364(14):1305-1314.
11. Kleber F-X, Witt C, et al. Randomized Comparison of Enoxaparin With Unfractionated Heparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Medical Patients With Heart Failure or Severe Respiratory Disease. *Am Heart J*. 2003;145(4)
12. De A, Roy P, Garg VK, Pandey NK. Low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients undergoing major surgery. *Blood Coagulation Fibrinol*. 2010;21(1):57-61.



13. Lauzier F, Arnold DM, Rabbat C, et al. Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(12):2135-43.
14. Warkentin TE, Sheppard JA, Heels-Ansdell D, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. *Chest*. 2013;144(3):848-858.
15. Verma AK, Levine M, et al. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy*. 2003;23(6):745-53.
16. Sakr Y, Haetscher F, Gonsalves MD, et al. Heparin-induced thrombocytopenia type II in a surgical intensive care unit. *J of Crit Care*. 2012;27(3):232-4.
17. Kuitunen A, Suojaranta-Ylinen R, Raivio P, Kukkonen S, Lassila R. Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Cardiac Surgery is Associated With Poor Outcome. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2007;21(1):18-22.
18. Gettings EM, Brush KA, et al. Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study. *Crit Care*. 2006;10(6):R161.
19. Trehel-Tursis V, Louvain-Quintard V, et al. Clinical and biologic features of patients suspected or confirmed to have heparin-induced thrombocytopenia in a cardiothoracic surgical ICU. *Chest*. 2012;142(4):837-44.
20. Wester JP, Haas FJ, et al. Thrombosis and hemorrhage in heparin-induced thrombocytopenia in seriously ill patients. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(10):1927-34.
21. Greinacher A, Farner B, et al. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 132–5.
22. Selleng S, Selleng K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients requiring prolonged intensive care unit treatment after cardiopulmonary bypass. *J of Thrombosis & Haemostasis*. 2008;6(3):428-35.
23. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1286-1292.
24. Linkins L, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2)(Suppl):e495S–e530S.
25. Crowther MA, Cook DJ, et al. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. *J of Crit Care*. 2010;25(2):287-93.

26. Warkentin TE, Levine MN, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Treated with Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin. *N Engl J Med*. 1995;332:1330-1336
27. Williamson DR, Albert M; Heels-Ansdell D, et al. Thrombocytopenia in Critically Ill Patients Receiving Thromboprophylaxis: Frequency, Risk Factors, and Outcomes. *Chest*. 2013;144(4):1207–1215.
28. Williamson DR, Lesur O, Tétrault JP, Nault V, Pilon D. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Can J Anesth*. 2013; 60(7):641-651.
29. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll DL. Thrombocytopenia and platelet transfusion in UK critical care: a multicenter observational study. *Transfusion*. 2013;53(5):1050-1058.
30. Stephan F, Hollande J, et al. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest*. 1999;115(5):1363-70.
31. Shalansky SJ, Verma AK, et al. Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients: a prospective analysis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy*. 2002;22(7):803-13.
32. Thiolliere F, Serre-Sapin AF, Reignier J, et al. Epidemiology and outcome of thrombocytopenic patients in the intensive care unit: results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Medicine*. 2013; 39(8):1460-1468.
33. Moreau D, Timsit JF, Vesin A, et al. Platelet Count Decline: An Early Prognostic Marker in Critically Ill Patients With Prolonged ICU Stays. *Chest*. 2007;131(6):1735-1741.
34. Arnold DM, Donahoe L, Clarke FJ, et al. Bleeding during critical illness: A prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Invest Med*. 2007;30(2):E93-E102.
35. Warner MA, Jia Q, et al. Preoperative platelet transfusions and perioperative red blood cell requirements in patients with thrombocytopenia undergoing noncardiac surgery. *Transfusion*. 2016;56(3):682-90.
36. Arnold DM, Crowther MA, Cook RJ, Sigouin C, Heddle NM, Molnar L, Cook DJ. Utilization of platelet transfusions in the intensive care unit: indications, transfusion triggers, and platelet count responses. *Transfusion*. 2006(46)8:1286-1291.
37. Salman SS, Fernandez Perez ER, Stubbs JR, Gajic O. The practice of platelet transfusion in the intensive care unit. *J. Intensive Care Med*. 2007;22(2):105-110.
38. Vahtera A, Kuitunen A. Tehohoitopotilaan laskimotukosten esto. *Sydänääni*. 2016;27(2A):278-281
39. Eskelinen S. CRP (P-CRP). Senkka ja 100 muuta tutkimusta. 30.6.2016. [http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=snk03052](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk03052). Viitattu 2.4.2017 klo 19:50

40. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-2963
41. Vincent J-L, Moreno R, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707-10.
42. Kuitunen A, Koski T. Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC). *Veritaudit*. Muokattu 14.4.2015. Kustannus Oy Duodecim
43. Gruel Y, Pouplard C, et al. Biological and clinical features of low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *British J of Haematology*. 2003;121(5):786–792
44. Poikonen E, Jantunen E. Muut trombosytopeniat. *Veritaudit*. Muokattu 14.4.2015. Kustannus Oy Duodecim
45. Sepelvaltimotautikohtaus: epästabili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja. *Käypä Hoito*. Muokattu 23.6.2014.
46. Mustonen P, Lepäntalo A. Antitromboottiset lääkeaineet. *Veritaudit*. Muokattu 14.4.2015. Kustannus Oy Duodecim